

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/85671 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 237/28**,
C07D 217/22, 309/04, 401/12, 405/12

12169 Berlin (DE). **MENRAD, Andreas** [DE/DE]; Aller-
strasse 7, 16515 Oranienburg (DE). **ERNST, Alexander**
[DE/DE]; Ansbacher Strasse 60, 10777 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/05168**

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Mai 2001 (07.05.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
100 23 484.4 9. Mai 2000 (09.05.2000) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **SCHERING AKTIENGESellschaft**
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KRÜGER, Martin**
[DE/DE]; Heerrufer Weg 7a, 13465 Berlin (DE). **HUTH,**
Andreas [DE/DE]; Dammweg 113, 12437 Berlin (DE).
PETROV, Orlin [BG/DE]; Friedrichshaller Strasse 7b,
14199 Berlin (DE). **SEIDELMANN, Dieter** [DE/DE];
Stierstrasse 14, 12159 Berlin (DE). **THIERAUCH,**
Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 45, 14169 Berlin
(DE). **HABEREY, Martin** [DE/DE]; Steinstrasse 1,

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/85671 A2

(54) Title: **ANTHRANYL AMIDES AND THEIR USE AS MEDICAMENTS**

(54) Bezeichnung: **ANTHRANYLAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL**

(57) Abstract: The invention relates to substituted anthranyl amides, to their use as medicaments, for treating diseases caused by persistent angiogenesis, and to their intermediate products for producing the anthranyl amides.

(57) Zusammenfassung: Es werden substituierte Anthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranylamide beschrieben.

Anthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft substituierte Anthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente
5 Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranylamide.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
10 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und Artherosklerose sein
15 oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen.

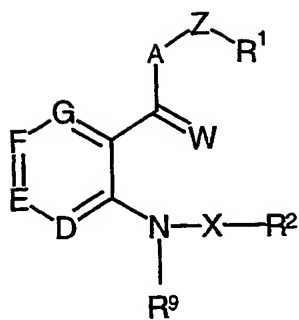
Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors (VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer
20 permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen Rezeptor
25 induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen wird.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I

30

2



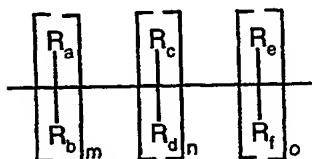
in der

5 A
 W

Z

10

für die Gruppe =NR⁷ steht,
für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die
Gruppe =NR⁸ steht,
für eine Bindung, die Gruppe =NR¹⁰ oder =N-,
verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder die
Gruppe



15 m, n und o
 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f

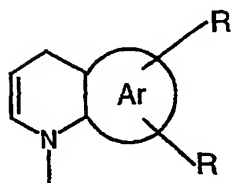
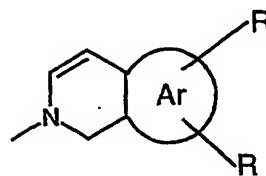
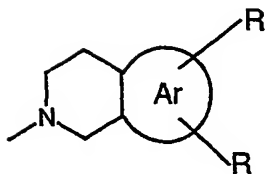
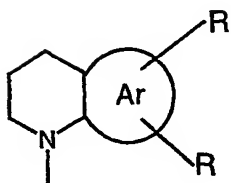
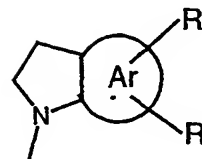
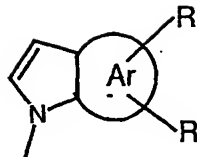
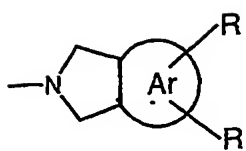
20

R¹

25

steht,
für 0 – 3 stehen,
unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor,
C₁₋₄ Alkyl oder die Gruppe =NR¹¹ stehen und/ oder R_a
und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c mit R_e und/
oder R_f eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der
Reste R_a-R_f eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R¹
oder zu R⁷ schließen können,
für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,
Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aryloxy, C₁₋₆-Alkyl; und/ oder
NR¹²R¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes
C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein-
oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-

5 Alkyl und/ oder $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ substituiertes C_{3-10} -Cycloalkyl
 oder C_{3-10} -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy,
 Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit
 Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkyl, substituiertes Aryl oder
 Hetaryl steht,
 10 für C_{1-6} -Alkyl steht,
 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach
 mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Acyl, Amino, C_{1-6} -
 Carboxyalkylamino und/ oder Hydroxy substituierte C_{3-10}
 Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische
 Heterocyclen bedeutet und
 15 D N oder C-R^3 ,
 E N oder C-R^4 ,
 F N oder C-R^5 und
 G N oder C-R^6 bedeuten, wobei
 $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ und R^6 für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder
 20 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen
 substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl
 stehen,
 R^7 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht oder mit $\text{R}_a\text{-R}_f$ von Z
 oder zu R^1 eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
 25 $\text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ und R^{11} für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen,
 R^{12} und R^{13} für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring
 bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann,
 sowie deren Isomeren und Salze, eine Tyrosinphosphorylierung bzw. die
 persistente Angiogenese stoppen und damit das Wachstum und ein Ausbreiten
 von Tumoren verhindern.
 30 Falls R^7 eine Brücke zu R^1 bildet, entstehen Heterocyclen, an die R^1
 ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:



5

Stellen $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.

Bilden R_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c und/ oder R_d mit R_e und/ oder R_f eine Bindung, so steht Z für eine Alkenyl- oder Alkynylkette.

10

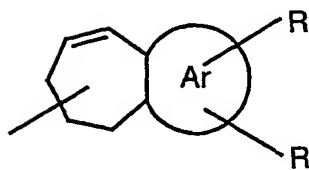
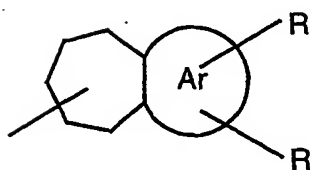
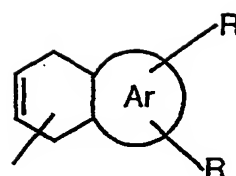
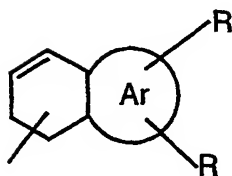
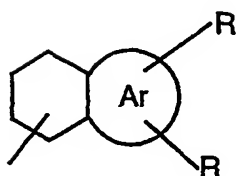
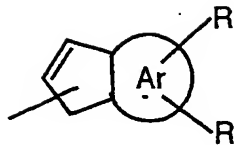
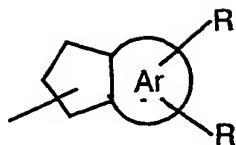
Bilden $R_a - R_f$ eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

Bilden bis zu zwei der Reste $R_a - R_f$ eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu R^1 aus,

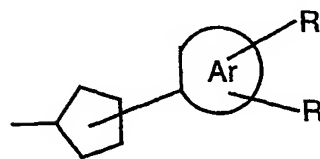
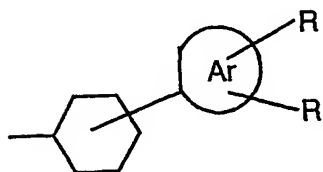
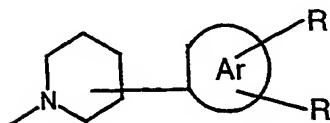
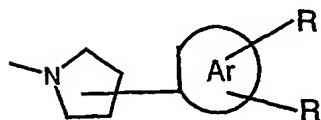
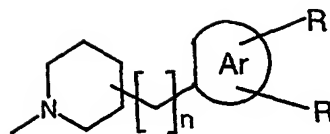
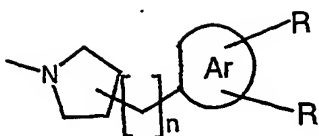
15 so ist Z zusammen mit R^1 ein benzo- oder hetaryl kondensiertes (Ar) Cycloalkyl.

Beispielsweise seien genannt:

5



- 5 Schließt einer der Reste $R_a - R_f$ zu R^7 eine Brücke, so bildet sich ein Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von R^1 getrennt sein kann. Beispielsweise seien genannt:



- 5 Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.

- 10 Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

- 15 Unter alicyclischen Ketonen sind monocyclische Ketone wie Cyclopropanon, Cyclobutanon, Cyclopentanon, Cyclohexanon, Cycloheptanon sowie deren Oxime zu verstehen, wobei der Anknüpfungspunkt nicht festgelegt ist.

- 20 Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Die Alicyclischen Alkyl, Alkenylverbindungen sowie Ketone können jeweils ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy oder C₁₋₄-Alkyl substituiert sein.

5

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt:

10 Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

15

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

20

Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, mit C₁₋₄-Alkyl, ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₄-Alkyl.

25

Unter nicht aromatischen Heterocyclen sind 4-8 gliedrige Heterocyclen zu verstehen die ein oder mehrere Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Als 4-Ringe seien beispielsweise genannt: Oxetan, Azetidin. Als 5-Ringe seien beispielsweise genannt: Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Pyrrolin, Pyrrolidin, Oxazolidin, Imidazolidin. Als 6-Ringe seien beispielsweise genannt: Tetrahydropyran, Dihydropyran, Tetrahydrothiopyran, Piperidin, Dihydropyridin, Hexahydropyrimidin. Als 7-Ringe seien beispielsweise genannt: Hexahydrooxepin, Hexahydroazepin, Hexahydrodiazepin, Hexahydrothiepin.

30

Die nicht aromatischen Heterocyclen können jeweils durch Hydroxy, Oxo, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, mit C₁₋₄-Alkyl, ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₄-Alkyl substituiert sein.

5

Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

10

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a.

15

Bevorzugte Verbindungen sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

	A	für die Gruppe =NR ⁷ steht,
20	W	für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR ⁸ steht,
	Z	für eine Bindung steht,
	R ¹	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹² R ¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹² R ¹³ substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit
25		Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl, substituiertes Aryl oder, Hetaryl steht,
30		für C ₁₋₆ -Alkyl steht,
	X	

- R^2
 5
 D
 E
 F
 10 G
 R^3, R^4, R^5 und R^6
 15 R^7
 R^8 und R^9
 R^{12} und R^{13}
 20
 Als ganz besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der
 A
 W
 25 Z
 R^1
 30
- unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Acyl, Amino, C_{1-6} -Carboxyalkylamino und/ oder Hydroxy substituierte C_{3-10} Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische Heterocyclen bedeutet und
 N oder $C-R^3$,
 N oder $C-R^4$,
 N oder $C-R^5$ und
 N oder $C-R^6$ bedeuten, wobei
 für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen,
 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht,
 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen und
 für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, sowie deren Isomeren und Salze.
- für die Gruppe $=NR^7$ steht,
 für Sauerstoff steht,
 für eine Bindung steht,
 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder $NR^{12}R^{13}$ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-12} -Alkyl oder C_{2-12} -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder $NR^{12}R^{13}$ substituiertes C_{3-10} -Cycloalkyl oder C_{3-10} -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit

		Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
	X	für C ₁₋₆ -Alkyl steht,
5	R ²	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Acyl, Amino, C ₁₋₆ -Carboxyalkylamino und/ oder Hydroxy substituierte C ₃₋₁₀ Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische Heterocyclen bedeutet und
10	D	N oder C-R ³ ,
	E	N oder C-R ⁴ ,
	F	N oder C-R ⁵ und
	G	N oder C-R ⁶ bedeuten, wobei
15	R ³ , R ⁴ , R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen,
	R ⁷	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht ,
	R ⁹	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht und
20	R ¹² und R ¹³	für Wasserstoff, C ₁₋₆ -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, sowie deren Isomeren und Salze.
Ebenfalls von besonderem Interesse sind solche Verbindungen der allgemeinen		
25	Formel I, in der	
	A	für die Gruppe =NR ⁷ steht,
	W	für Sauerstoff steht,
	Z	für eine Bindung steht,
	R ¹	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aryloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹² R ¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes
30		C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, C ₁₋₆ -

- 5 Alkyl und/ oder $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ substituiertes C_{3-10} -Cycloalkyl oder C_{3-10} -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
- 10 X
 R^2 für C_{1-6} -Alkyl steht, unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Acyl, Amino, C_{1-6} -Carboxyalkylamino und/ oder Hydroxy substituierte C_{3-10} Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische Heterocyclen bedeutet und
- 15 D
 E
 F
 G
 $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ und R^6 $\text{C}-\text{R}^3$,
 $\text{C}-\text{R}^4$,
 $\text{C}-\text{R}^5$ und $\text{C}-\text{R}^6$ bedeuten, wobei
- 20 für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen,
- 25 R^7
 R^9
 R^{12} und R^{13} für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht ,
 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht und
 für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, sowie deren Isomeren und Salze.
- 30 Von ganz besonderem Interesse sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- A für die Gruppe $=\text{NR}^7$ steht,
 W für Sauerstoff steht,
 Z für eine Bindung steht,

- R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder
 Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Isochinolinyll steht,
 X für C_{1-6} -Alkyl steht,
 5 R^2 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
 Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-6} -Alkylendioxy oder
 Phenyl substituiertes Cyclohexyl, Piperidinyll oder
 Oxocyclohexyl bedeutet und
 10 D $C-R^3$,
 E $C-R^4$,
 F $C-R^5$,
 G $C-R^6$ bedeuten, wobei
 R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen und
 15 R^7 und R^9 für Wasserstoff stehen,
 sowie deren Isomeren und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h.
 bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente
 20 Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum
 und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch
 die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder,
 25 falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind
 auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-
 Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die
 30 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch
 eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder gefördert werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 5 Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne
- 10 Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.
- 15 Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.
- 20 Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate
- 25 können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.
- 30 Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

5

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff oder bei Bedarf ein oder mehrere Geschmacksstoffe beigefügt ist.

10

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

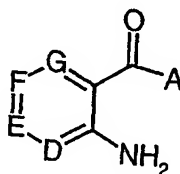
15

Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

20

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



II

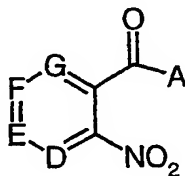
25

worin D bis G die obige Bedeutung haben und A OR^{13} ist, wobei R^{13} Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Acyl ist, zuerst das Amin alkyliert und dann COA in ein Amid überführt, oder NH_2 in Halogen überführt, A in ein Amid überführt und Halogen in das entsprechende Amin überführt sowie gegebenenfalls eine

Schutzgruppe abspaltet, ein Amin acyliert oder ein Keton reduziert, es in ein Oxim verwandelt oder unter Ringaufweitung in ein Amid oder Lakton überführt.

oder

- 5 b) eine Verbindung der Formel III



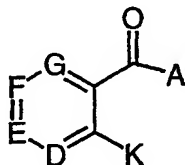
III

worin D bis G die obige Bedeutung haben und A Halogen oder OR^{13} ist, wobei R^{13}

- 10 Wasserstoff, niedrig Alkyl oder Acyl sein kann, COA in ein Amid überführt, die Nitrogruppe zum Amin reduziert und dann alkyliert.

oder

- c) eine Verbindung der Formel IV



IV

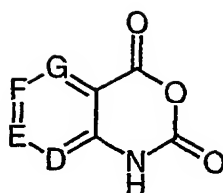
15

worin D bis G die obige Bedeutung haben und K Hydroxy oder Halogen bedeutet und A Halogen oder OR^{13} ist, wobei R^{13} Wasserstoff, niedrig Alkyl oder Acyl sein kann, K in ein Amin überführt, COA in ein Amid überführt oder, wenn K Hydroxy bedeutet, es in Halogen überführt und dann wie oben weiterverfährt.

20 oder

- d) eine Verbindung der Formel V zuerst alkyliert und dann das Anhydrid in das Amid überführt.

17



V

Die Reihenfolge der Schritte kann in allen Fällen vertauscht werden.

- 5 Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.
 Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei
 10 Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

- 15 Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit
 20 vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201) oder BTU, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels mit dem Amin umgesetzt werden. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, das Säurechlorid, das Imidazolid oder das Azid eingesetzt werden. Bei Umsetzungen des Säurechlorids
 25 ist als Lösungsmittel Dimethylacetamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80-100°C bevorzugt.

Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten

Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

5

Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit Diphosphadithianen nach Bull Soc.Chim.Belg. 87, 229,1978 oder durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch ganz ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten.

10

Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern

15

geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als

20

Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser, Methanol, Eisen/Ammoniak etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

25

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann man das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn

30

man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043].

Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol, gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst
5 Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.

Eine Alkylierung kann man auch dadurch erreichen, daß man nach der Mitsunobu Variante mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester umsetzt. Eine Alkylierung der
10 Aminogruppe kann aber auch durch Alkylierungsmittel wie Halogenide, Tosylate, Mesylate oder Triflate erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise polare Lösungsmittel wie Ethanol, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Dimethylformamid. Der Zusatz einer Hilfsbase wie Triethylamin, DABCO Pyridin oder Kaliumcarbonat kann vorteilhaft sein.

15 Da bei einer freien Aminogruppe die Gefahr einer Doppelalkylierung besteht, kann vorteilhaft Isatosäureanhydrid eingesetzt werden. Mit Basen wie Natriumhydrid aber auch Cäsiumkarbonat in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei 60°C, lässt es sich in das Anion
20 überführen, das dann mit dem Alkylierungsmittel weiter umgesetzt wird.

Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive
25 Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen -100 °C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei -78 °C behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 150°C liegen. Bei
30 Benzyläthern gelingt die Spaltung auch mit starken Säuren wie zum Beispiel Trifluoressigsäure bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt.

Die Umwandlung einer Hydroxygruppe, die ortho- oder paraständig zu einem Stickstoff eines 6-Ringhetaryls steht, in Halogen, kann beispielsweise durch

Umsetzen mit anorganischen Säurehalogeniden wie zum Beispiel Phosphoroxychlorid, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder des Säurehalogenids durchgeführt werden.

Die Substitution eines Halogens, Tosylates, Triflates oder Nonaflates, die ortho oder para zu einem Stickstoff in einem 6-gliedrigen Heteroaromaten stehen, gelingt durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Xylol oder in polaren Lösungsmitteln wie N-Methylpyrrolidon oder Dimethylacetamid bei Temperaturen von 60-170°C. Es ist aber auch Erhitzen ohne Lösungsmittel möglich. Der Zusatz einer Hilfsbase wie Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat oder der Zusatz von Kupfer und/oder Kupferoxid kann vorteilhaft sein. Bei nicht aktivierten Halogenen oder Triflaten ist nach J.org.Chem. 2000,1158 eine Palladium-katalysierte Einführung des Aminteils möglich. Als Base dient vorzugsweise Natrium-t-butylat, als Hilfsligand ein Biphenylphosphin.

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über eine Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden.

Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem. 76,1996,59-62 durch

Diazotierung i.G. von HFXPyridin und anschliessende Verkochung gegebenenfalls i.G. einer Fluoridionenquelle wie z.B. Tetrabutylammoniumfluorid.

5

Die Abspaltung von Ketalschutzgruppen erfolgt in bekannter Weise beispielsweise, indem man in einem Lösungsmittel wie Ethanol oder Aceton mit einer wässrigen Säure, vorzugsweise 4N-Salzsäure bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt.

10

Die Abspaltung der t-Butoxycarbonylgruppe erfolgt bekanntermassen dadurch, dass man in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder Ethanol mit einer Säure wie zB 1N-Salzsäure bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Es ist auch möglich, die t-BOC-Gruppe mit starken Säuren wie Trifluoressigsäure bei Temperaturen zwischen – 20°C bis zum Siedepunkt, vorzugsweise bei Raumtemperatur abzuspalten. Ein Lösungsmittel wie Methylenchlorid ist nicht unbedingt erforderlich, kann aber vorteilhaft sein.

15

20 Die Reduktion eines Ketons geschieht in bekannter Weise durch ein komplexes Metallhydrid wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Lithiumborhydrid in Lösungsmitteln wie Ethanol, Tetrahydrofuran oder Diethylether bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.

25

Die Acylierung eines Amins erfolgt in bekannter Weise entweder nach den unter Amidbildung beschriebenen Verfahren oder durch Umsetzung mit aktivierten Säurederivaten wie beispielsweise Säurechlorid oder Säureanhydrid in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart von Basen wie Triethylamin. Ein Zusatz von

30

katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin kann vorteilhaft sein.

Eine Ringaufweitung eines Ketons zum nächsthöheren Laktone kann durch die Bayer Villiger Oxydation, für die eine Reihe von Varianten beschrieben ist, erreicht werden. Das Keton kann zum Beispiel mit einer Persäure wie

- m-Chlorperbenzoesäure oder Magnesiummonoperoxyphthalat in Lösungsmitteln wie beispielsweise Methylenchlorid umgesetzt werden. Möglich ist aber auch eine Reaktion mit Wasserstoffperoxid in Ameisensäure oder Natriumperborat in
- 5 Trifluoressigsäure.

- Eine Ringaufweitung des Ketons zum nächsthöheren Laktam kann in bekannter Weise durch eine Schmidt-Reaktion des Ketons oder durch die Beckmann Umlagerung des Oxims erfolgen. Für beide Reaktionen sind eine ganze Reihe von
- 10 Variationen beschrieben. Bei der Schmidt-Reaktion wird das Keton beispielsweise mit Natriumazid in starken Säuren wie konzentrierter Salzsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure oder Methansulfonsäure ohne Lösungsmittel oder in Lösungsmitteln wie Acetonitril, Chloroform oder Methylenchlorid umgesetzt.

- 15 Bei der Beckmann-Umlagerung wird das Oxim einer Carbonylverbindung mit Säuren wie Polyphosphorsäure oder deren Trimethylsilylester oder mit Lewis-Säuren wie Aluminiumtrijodid oder Eisen(III)chlorid imprägniertem Montmorillonit ohne Lösungsmittel oder in Lösungsmitteln wie Acetonitril bei erhöhter Temperatur umgesetzt. Man kann aber auch das Mesylat oder Tosylat des Oxims herstellen
- 20 und anschliessend mit Basen wie wässriger Natronlauge oder mit Lewis-Säuren wie Diethylaluminiumchlorid behandeln.
- Die Oximbildung erfolgt in bekannter Weise durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Lösungsmitteln wie Ethanol, gegebenenfalls unter Zusatz von Basen, wie Pyridin, Natriumacetat oder wässriger Natronlauge, bei
- 25 Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, jede Form von Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

30

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

5

Beispiel 1

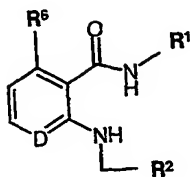
10

N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexylmethyl)aminobenzoessäureamid

144mg (1mMol) 3-Aminoisochinolin werden in 10ml absolutem Toluol unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss bei 4°C mit 0,5ml einer 2molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol versetzt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschliessend fügt man 240mg (0,92mMol) 2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexylmethyl)-aminobenzoessäuremethylester dazu und erwärmt für 2h auf 120°C Badtemperatur. Der Ansatz wird mit 30ml einer verdünnten Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit ca 30ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 151mg (39,3% d.Th.) an 2-(4,4- N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexylmethyl)aminobenzoessäureamid vom Schmelzpunkt 176,7°C.

20

In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 1 werden hergestellt:



5 $D = C-R^3$, $R^3 = H$

Beispiel-Nr.	R^1	R^2	R^6	D	Schmelzpunkt °C
1.1			H	CH	140,4
1.2			H	CH	195,3
1.3			H	CH	83,6
1.4			H	CH	142,2
1.5			H	CH	147,3
1.6			F	CH	< 180 Zers.
1.7			H	CH	
1.8			H	CH	

BOC= tert.-Butoxycarbonyl

Beispiel 2

5 2-(4,4- N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4-oxocyclohexylmethyl)aminobenzoessäureamid

100mg (0,24mMol) 2-(4,4- N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexylmethyl)-aminobenzoessäureamid werden in 15ml Aceton vorgelegt und mit 1ml 4-N Salzsäure versetzt. Es wird 3h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird der Niederschlag abgesaugt. Der Rückstand wird in
10 Essigester aufgenommen und mit
1-N Natronlauge ausgeschüttelt. Der unlösliche Rückstand wird abgesaugt. Die Essigesterphase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Aus dem abgesaugten Rückstand und dem Eindampfrückstand der Essigesterphase erhält man 66mg
15 (73%d.Th.) 2-(4,4- N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4-oxocyclohexylmethyl)aminobenzoessäure-amid vom Schmelzpunkt 147,7°C.

Beispiel 3

N-(Indazol-5-yl)-2-(tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäureamid

- 5 235 mg (1mMol) 2-(Tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäure werden in 10ml Dimethylformamid mit 266mg (2mMol) 5-Aminoindazol versetzt. Zu dieser Lösung werden unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß 253mg (2,5mMol) N-Methylmorpholin und 456mg (1,2mMol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat hinzugefügt. Diese Mischung wird 3h bei 10 Raumtemperatur gerührt. Man engt am Vakuum ein, nimmt in verdünnter Natriumhydrogenkarbonatlösung auf und extrahiert dreimal mit je 30ml Essigester. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, 15 getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester ausgerührt und abgesaugt. Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=10:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 124mg (35% d.Th.) an N-(Indazol-5-yl)-2-(tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäureamid vom Schmelzpunkt 173,6°C.

Beispiel 4

27

N-Trifluormethyl 2-(cyclohexylmethylamino)benzoesäureamid

- 5 259mg (1mMol) -Cyclohexylmethylaminonicotinsäureethylester werden in 5ml N-Methylpyrrolidon mit 161mg (1mMol) 3-Trifluormethylanilin versetzt und 3h auf 150 °C Badtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird dann am Vakuum abgezogen und der Rückstand über Kieselgel mit Cyclohexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 100mg N-Trifluormethyl 2-
- 10 (cyclohexylmethylamino)benzoesäureamid.

15

20

25

30

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der Zwischenprodukte, die bevorzugt zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen verwendet werden können.

5

Herstellung der Zwischenprodukte

Ethyl-4,4-(ethylendioxy)cyclohexancarboxylat wird nach J.org.Chem., 62, 5288, 1997, hergestellt.

10

A. 4,4-(Ethylendioxy)cyclohexancarbaldehyd

214mg (1mMol) Ethyl-4,4-(ethylendioxy)cyclohexancarboxylat werden in 15ml Toluol unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 0,85ml einer 1,2molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) in Toluol versetzt. Nach 15min Rühren bei dieser Temperatur wird mit ca 10ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Man erhält 148mg (85%d.Th.) an 4,4-(Ethylendioxy)cyclohexancarbaldehyd.

20

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

Tetrahydropyranyl-4-carbaldehyd

N-Benzylpiperidin-4-carbaldehyd

N-BOC-4-formylpiperidin

(Nach Org.Prep.Proc.Int. 32, 96,2000 hergestellt)

25

B. 2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexylmethyl)aminobenzoessäuremethylester

30

334mg (2,21mMol) Anthranilsäuremethylester werden in 18,4ml absolutem Methanol gelöst und mit 600mg (3,53mMol) 4,4-(Ethylendioxy)cyclohexancarbaldehyd sowie 0,18ml Eisessig versetzt. Der Ansatz

wird 24 h bei raumtemperatur gerührt, mit 22mg (3,53mMol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und nochmals 24h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit je 30ml Essigester ausgeschüttet. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan:Essigester=8:2 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 251mg (27,2% d.Th.) an 2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexylmethylaminobenzoessäure-methylester.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

- 6-Fluor-2-(tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäuremethylester
- 2-(Tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäuremethylester
- 2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)methylaminobenzoessäuremethylester

C. N-Benzylpiperidin-4-carbonsäureethylester

1g (6,4mMol) Piperidin-4-carbonsäureethylester werden in 10ml absolutem Ethanol mit 0,75ml (6,4mMol) Benzylchlorid und 1,52g (11mMol) Kaliumcarbonat versetzt. Der Ansatz wird 30h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann in Essigester/ wasser verteilt. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert Man erhält 991mg (64%d.Th.) an N-Benzylpiperidin-4-carbonsäureethylester.

D. 2-Cyclohexylmethylaminonicotinsäureethylester

391mg (2mMol) 2-Carboxyethyliminoessigsäureethylesterhydrochlorid (hergestellt nach Het. 1996, 43 (9), 1981) werden in 5ml Ethanol mit 226mg (2mMol) Cyclohexylmethylamin versetzt. Nach 10min setzt eine Trübung ein. Anschliessend werden 0,48ml (2mMol) Malonaldehyddiethylacetal zugesetzt und der Ansatz 4h zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird eingeeengt. Der Rückstand

wird über Kieselgel mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert
Man erhält 150mg 2-Cyclohexylmethylaminonicotinsäureethylester.

5 **E. N-Cyclohexylmethylisatosäureanhydrid**

815mg (5mMol) Isatosäureanhydrid werden in 15ml N,N-Dimethylacetamid gelöst
und unter Schutzgas und Feuchtigkeitsausschluß mit 220mg (5,5mMol)
Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) versetzt. Es wird 1h auf 60°C
10 erwärmt. Nach Abkühlen werden 885mg (5mMol) Cyclohexylmethylbromid
hinzugefügt und der Ansatz 4h auf 60°C erwärmt. Es wird dann mit Wasser auf
60ml verdünnt und dreimal mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigte
organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt.
Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel
15 chromatographiert Man erhält 300mg N-Cyclohexylmethylisatosäureanhydrid.

Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind
diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen
20 Verfahren herstellbar.

Die beschriebenen Zwischenverbindungen sind besonders zur Herstellung der
erfindungsgemäßen Anthranylamide geeignet.

25 Die Zwischenverbindungen sind somit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden
Erfindung.

Die Zwischenverbindungen sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis,
30 Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom,
Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne
Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantations-
abstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,

mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

5 Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Zwischenverbindungen ebenfalls die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

10 Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM Magnesiumchlorid

Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

15

Anwendungsbeispiel 1

20 Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-

30 Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

Die IC₅₀-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

5

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC₅₀ in μM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Beispiel-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
1.1		
2.0		0,05
		0,02

10

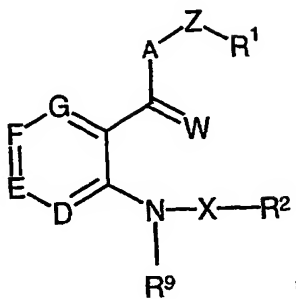
KH= keine Hemmung

15

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



in der

A

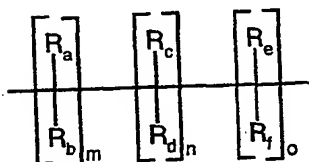
10

W

Z

für die Gruppe =NR⁷ steht,für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome
oder die Gruppe =NR⁸ steht,für eine Bindung, die Gruppe =NR¹⁰ oder =N-,
verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder
die Gruppe

15



steht,

m, n und o

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f

20

für 0 – 3 stehen,

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor,
C₁₋₄ Alkyl oder die Gruppe =NR¹¹ stehen und/ oder
R_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c mit
und/ oder R_f eine Bindung bilden können, oder bisR_ezu zwei der Reste R_a-R_f eine Brücke mit je bis zu

3

C-Atomen zu R¹ oder zu R⁷ schließen können,

25

- 5 R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl; und/ oder $NR^{12}R^{13}$ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-12} -Alkyl oder C_{2-12} -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder $NR^{12}R^{13}$ substituiertes C_{3-10} -Cycloalkyl oder C_{3-10} -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
- 10 X für C_{1-6} -Alkyl steht,
- 15 R^2 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Acyl, Amino, C_{1-6} -Carboxyalkylamino und/ oder Hydroxy substituierte C_{3-10} Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische Heterocyclen bedeutet und
- 20 D N oder $C-R^3$,
 E N oder $C-R^4$,
 F N oder $C-R^5$ und
 G N oder $C-R^6$ bedeuten, wobei
- 25 R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen,
- 30 R^7 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht oder mit R_a-R_f von Z oder zu R^1 eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
 R^8, R^9, R^{10} und R^{11} für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen,
 R^{12} und R^{13} für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, sowie deren Isomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1,
in der
A für die Gruppe =NR⁷ steht,
W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome
5 oder die Gruppe =NR⁸ steht,
Z für eine Bindung steht,
R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-
Alkyl und/ oder NR¹²R¹³ substituiertes
10 verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder
C₂₋₁₂-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder
mehrfach mit Halogen Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-
Alkyl und/ oder NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-
Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl; oder
15 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,
Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/
oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes
C₁₋₆-Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
für C₁₋₆-Alkyl steht,
20 X unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder
R² mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy,
C₁₋₆-Acyl, Amino, C₁₋₆-Carboxyalkylamino und/
oder Hydroxy substituierte C₃₋₁₀ Alicyclen,
25 Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische
Heterocyclen bedeutet und
D N oder C-R³,
E N oder C-R⁴,
F N oder C-R⁵ und
30 G N oder C-R⁶ bedeuten, wobei
R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes
oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl,
C₁₋₆- Carboxyalkyl stehen,

R^7 R^8 und R^9 R^{12} und R^{13}

5

für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht,
 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen und
 für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring
 bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten
 kann, sowie deren Isomeren und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2,
 in der

10

A

W

Z

 R^1

15

für die Gruppe $=NR^7$ steht,
 für Sauerstoff steht,
 für eine Bindung steht,
 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
 Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -
 Alkyl und/ oder $NR^{12}R^{13}$ substituiertes
 verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-12} -Alkyl oder
 C_{2-12} -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach mit Halogen Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, C_{1-6} -
 Alkyl und/ oder $NR^{12}R^{13}$ substituiertes C_{3-10} -
 Cycloalkyl oder C_{3-10} -Cycloalkenyl; oder
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,
 Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/
 oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes
 C_{1-6} -Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
 für C_{1-6} -Alkyl steht,
 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy,
 C_{1-6} -Acyl, Amino, C_{1-6} -Carboxyalkylamino und/
 oder Hydroxy substituierte C_{3-10} Alicyclen,
 Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische
 Heterocyclen bedeutet und
 N oder $C-R^3$,

20

25

X

 R^2

30

D

- 5 E N oder C-R⁴,
 F N oder C-R⁵ und
 G N oder C-R⁶ bedeuten, wobei
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes
 oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
 Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-
 Carboxyalkyl stehen,
- 10 R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht,
 R⁹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und
 R¹² und R¹³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring
 bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten
 kann, sowie deren Isomeren und Salze.
- 15 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3,
 in der
- 20 A für die Gruppe =NR⁷ steht,
 W für Sauerstoff steht,
 Z für eine Bindung steht,
 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
 Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-
 Alkyl und/ oder NR¹²R¹³ substituiertes
 verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder
 25 C₂₋₁₂-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach mit Halogen Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-
 Alkyl und/ oder NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-
 Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl; oder
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,
 30 Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/
 oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes
 C₁₋₆-Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
 X für C₁₋₆-Alkyl steht,

- 5 R^2 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Acyl, Amino, C_{1-6} -Carboxyalkylamino und/oder Hydroxy substituierte C_{3-10} Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische Heterocyclen bedeutet und
- 10 D $C-R^3$,
E $C-R^4$,
F $C-R^5$ und
G $C-R^6$ bedeuten, wobei
 R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen,
- 15 R^7 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht,
 R^9 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht und
 R^{12} und R^{13} für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, sowie deren Isomeren und Salze.
- 20
5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der
- 25 A für die Gruppe $=NR^7$ steht,
W für Sauerstoff steht,
Z für eine Bindung steht,
 R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Isochinolinyl steht,
- 30 X für C_{1-6} -Alkyl steht,
 R^2 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl,

C₁₋₆-Alkylendioxy oder Phenyl substituiertes Cyclohexyl, PiperidinyI oder Oxocyclohexyl bedeutet und

5 D C-R³,
E C-R⁴,
F C-R⁵,
G C-R⁶ bedeuten, wobei
R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen und
R⁷ und R⁹ für Wasserstoff stehen,
10 sowie deren Isomeren und Salze.

6. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme.

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

30	8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische
----	---

Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme.

5

9. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 mit geeigneten Formulierungen und Trägerstoffen.

10

10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

15

11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.

20

12. Zwischenverbindungen 4,4-(Ethylendioxy)cyclohexancarbaldehyd, Tetrahydropyranyl-4-carbaldehyd, N-BOC-4-formylpiperidin, N-Benzylpiperidin-4-carbaldehyd, 2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexyl-methyl)-aminobenzoessäuremethylester, 6-Fluor-2-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-amino-benzoessäuremethylester, 2-(Tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäure-methylester, 2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)methylaminobenzoessäuremethylester, N-Benzylpiperidin-4-carbonsäureethylester, 2-Cyclohexylmethylaminonicotin-säureethylester und N-Cyclohexylmethylisatosäureanhydrid zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

25

13. Verbindungen gemäß Anspruch 12, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose,

30

5 thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen
und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,
mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des
Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur
Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme.

10

15

20

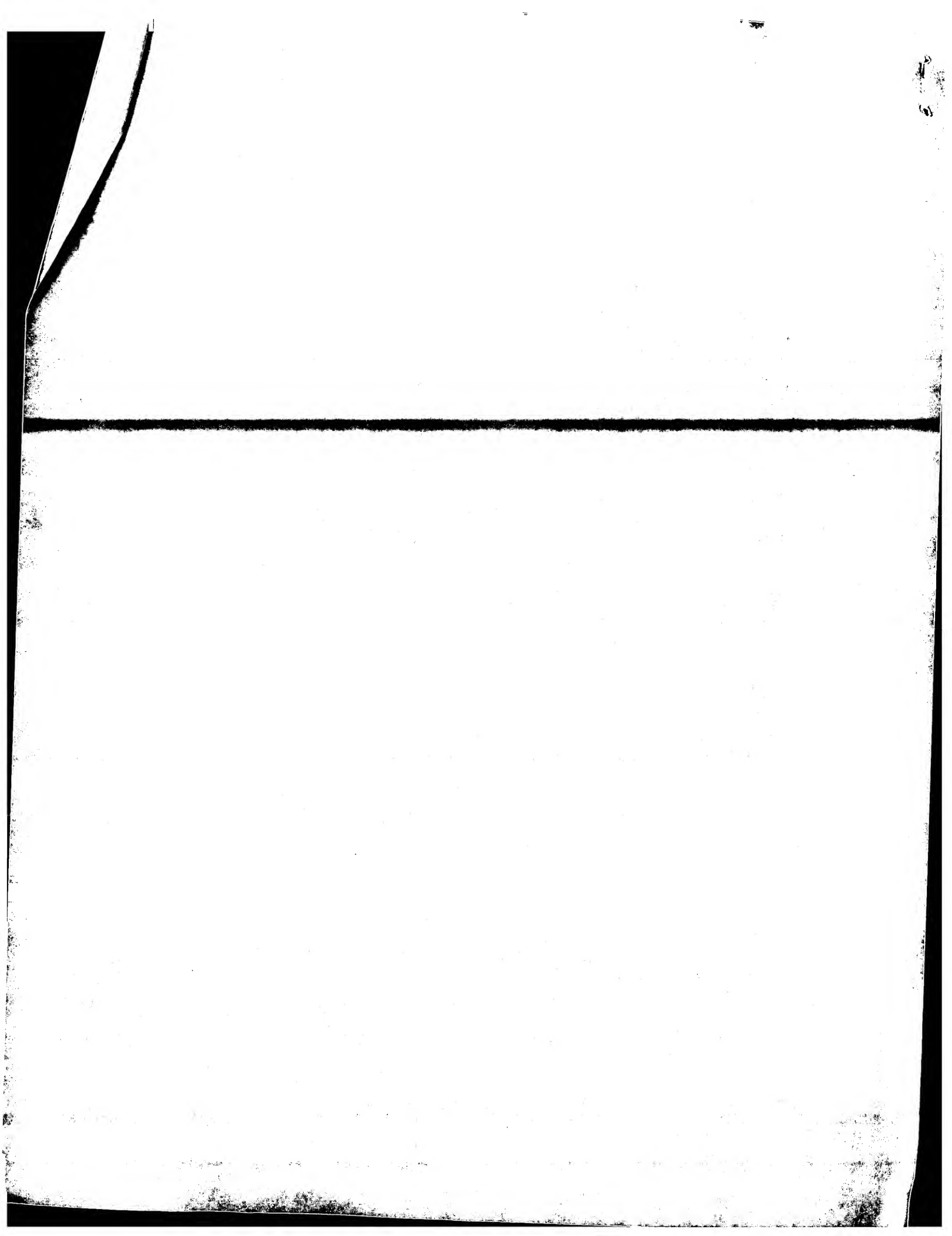
25

30

35

40

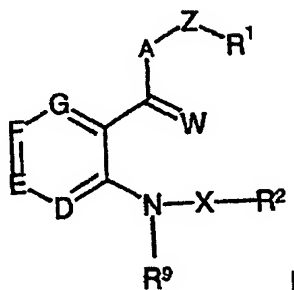
45



ANTHRANYL AMIDES AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

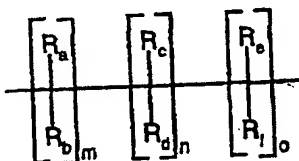
Patent Claims

1. Compounds of the general formula I



in which

- A stands for the group $=NR^7$,
W stands for oxygen, sulfur, two hydrogen atoms or the group $=NR^8$,
Z stands for a bond, the group $=NR^{10}$ or $=N-$,
branched or unbranched C_{1-12} alkyl or the group



m, n and o stand for 0-3,

$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ independent of each other stand for hydrogen, fluorine, C_{1-4} alkyl or the group $=NR^{11}$ and/or R_a and/or R_b can form a bond with R_c and/or R_d or R_e with R_e and/or R_f , or up to two of the groups R_a, R_f can cross-link with, respectively, up to 3 C-atoms to R^1 or to R^7 .

R¹

stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C₁₋₆-alkyloxy, aralkyloxy, C₁₋₆-alkyl; and/or NR¹²R¹³-substituted, - branched or unbranched C₁₋₁₂-alkyl or C₂₋₁₂- alkenyl; or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkyl and/or NR¹²R¹³-substituted C₃₋₁₀-cycloalkyl or C₃₋₁₀-cycloalkenyl; or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C₁₋₆-alkyloxy-, aralkoxy-, C₁₋₆-alkyl and/or mono-, or poly- halogen-substituted C₁₋₆-alkyl, substituted aryl or hetaryl.

X

stands for C₁₋₆-alkyl,

R²

means unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-, C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-alkyloxy-, C₁₋₆-acyl-, amino-, C₁₋₆-carboxyalkylamino- and/or hydroxy-substituted C₃₋₁₀ alicycles, alicyclic ketones, or non-aromatic heterocycles and

D

N or C-R³,

E

N or C-R⁴,

F

N or C-R⁵ and

G

N or C-R⁶, in which case

R³, R⁴, R⁵ and R⁶

stand for hydrogen, halogen or unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-substituted C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-carboxyalkyl,

R⁷

stands for hydrogen or C₁₋₆ or with R_a-R_f cross-links from Z or to R¹ with up to 3 ring members,

R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹

stand for hydrogen or C₁₋₆-alkyl, in which case

R¹² and R¹³

stand for hydrogen, C₁₋₆ or form a ring, which can contain a further heteroatom, as well as their isomers and salts.

2.

Compounds of the general formula I, in accordance with Claim 1, in which

A

stands for the group =NR⁷,

W

stands for oxygen, sulfur, two hydrogen atoms or the group =NR⁸,

Z

stands for a bond,

REPLACEMENT PAGE (RULE 26)

R^1 stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C_{1-6} -alkyloxy, aralkyloxy, C_{1-6} -alkyl; and/or $NR^{12}R^{13}$ -substituted, -branched or unbranched C_{1-12} -alkyl or C_{2-12} -alkenyl; or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C_{1-6} -alkyloxy, C_{1-6} -alkyl and/or $NR^{12}R^{13}$ -substituted C_{3-10} -cycloalkyl or C_{3-10} -cycloalkenyl; or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C_{1-6} -alkyloxy-, aralkoxy-, C_{1-6} -alkyl and/or mono-, or poly- halogen-substituted C_{1-6} -alkyl, substituted aryl or hetaryl.

X stands for C_{1-6} -alkyl,

R^2 means unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-, C_{1-6} -alkyl-, C_{1-6} -alkyloxy-, C_{1-6} -acyl-, amino-, C_{1-6} -carboxyalkylamino- and/or hydroxy-substituted C_{3-10} alicycles, alicyclic ketones, or non-aromatic heterocycles and

D N or $C-R^3$,

E N or $C-R^4$,

F N or $C-R^5$ and

G N or $C-R^6$, in which case

R^3, R^4, R^5 and R^6 stand for hydrogen, halogen or unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-substituted C_{1-6} -alkyloxy, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -carboxyalkyl,

R^7 stands for hydrogen or C_{1-6} ,

R^8 and R^9 stand for hydrogen or C_{1-6} and

R^{12} and R^{13} stand for hydrogen, C_{1-6} or form a ring, which can contain a further heteroatom, as well as their isomers and salts.

3. Compounds of the general formula I, in accordance with Claims 1 and 2, in which

A stands for the group $=NR^7$,

W stands for oxygen,

Z stands for a bond,

R^1 stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C_{1-6} -alkyloxy, aralkyloxy, C_{1-6} -alkyl; and/or $NR^{12}R^{13}$ -substituted, -branched or unbranched C_{1-12} -alkyl or C_{2-12} -alkenyl; or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C_{1-6} -alkyloxy,

REPLACEMENT PAGE (RULE 26)

C₁₋₆-alkyl and/or NR¹²R¹³-substituted C₃₋₁₀-cycloalkyl or C₃₋₁₀-cycloalkenyl; or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C₁₋₆-alkyloxy-, aralkoxy-, C₁₋₆-alkyl and/or mono-, or poly- halogen-substituted C₁₋₆-alkyl, substituted aryl or hetaryl.

X stands for C₁₋₆-alkyl,

R² means unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-, C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-alkyloxy-, C₁₋₆-acyl-, amino-, C₁₋₆-carboxyalkylamino- and/or hydroxy-substituted C₃₋₁₀ alicycles, alicyclic ketones, or non-aromatic heterocycles and

D N or C-R³,

E N or C-R⁴,

F N or C-R⁵ and

G N or C-R⁶, in which case

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ stand for hydrogen, halogen or unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-substituted C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-carboxyalkyl,

R⁷ stands for hydrogen or C₁₋₆,

R⁹ stands for hydrogen or C₁₋₆ and

R¹² and R¹³ stand for hydrogen, C₁₋₆ or form a ring, which can contain a further heteroatom, as well as their isomers and salts.

4. Compounds of the general formula I, in accordance with Claims 1 through
3,

in which

A stands for the group =NR⁷,

W stands for oxygen,

Z stands for a bond,

R¹ stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C₁₋₆-alkyloxy, aralkyloxy, C₁₋₆-alkyl; and/or NR¹²R¹³-substituted, -branched or unbranched C₁₋₁₂-alkyl or C₂₋₁₂-alkenyl; or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkyl and/or NR¹²R¹³-substituted C₃₋₁₀-cycloalkyl or C₃₋₁₀-cycloalkenyl; or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C₁₋₆-alkyloxy-, aralkoxy-, C₁₋₆-alkyl and/or mono-,

REPLACEMENT PAGE (RULE 26)

or poly- halogen-substituted C₁₋₆-alkyl, substituted aryl or hetaryl.

X for C₁₋₆-alkyl,

R² means unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-, C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-alkyloxy-, C₁₋₆-acyl-, amino-, C₁₋₆ carboxyalkylamino- and/or hydroxy-substituted C₃₋₁₀ alicycles, alicyclic ketones, or non-aromatic heterocycles and

D C-R³,

E C-R⁴,

F C-R⁵ and

G C-R⁶, in which case

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ stand for hydrogen, halogen or unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-substituted C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-carboxyalkyl,

R⁷ stands for hydrogen or C₁₋₆,

R⁹ stands for hydrogen or C₁₋₆ and

R¹² and R¹³ stand for hydrogen, C₁₋₆ or form a ring, which can contain a further heteroatom, as well as their isomers and salts.

5. Compounds of the general formula I, in accordance with Claims 1 through 4,

in which

A stands for the group =NR⁷,

W stands for oxygen,

Z stands for a bond,

R¹ stands for, possibly, mono- or poly- halogen- and/or trifluoromethyl-substituted phenyl or isochinoliny,

X for C₁₋₆-alkyl,

R² means unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-, C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-, C₁₋₆-alkylene dioxy- or phenyl-substituted cyclohexyl, piperidiny or oxocyclohexyl and

D C-R³,

REPLACEMENT PAGE (RULE 26)

E C-R⁴,
F C-R⁵ and
G C-R⁶, in which case
R³, R⁴, R⁵ and R⁶ stand for hydrogen and
R⁷ and R⁹ stand for hydrogen,
as well as their isomers and salts.

6. Use of the compounds of the general formula I, in accordance with Claims 1 through 5, for the production of a medicament for the treatment of tumors, psoriasis, arthritis, like rheumatoid arthritis, hematoangioma, angiofibroma, diseases of the eye, like diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, kidney diseases, like glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombic microangiopathic syndrome, transplant rejection and glomerulopathy, fibrotic diseases, like liver cirrhosis, mesangial cell-proliferative diseases, arteriosclerosis and nerve tissue injuries, inhibition of ascites formation, and suppression of VEGF-induced edemas.
7. Medicament, containing at least one compound in accordance with Claims 1 through 5.
8. Medicaments in accordance with Claim 7, for the treatment of tumors, psoriasis, arthritis, like rheumatoid arthritis, hematoangioma, angiofibroma, diseases of the eye, like diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, kidney diseases, like glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombic microangiopathic syndrome, transplant rejection and glomerulopathy, fibrotic diseases, like liver cirrhosis, mesangial cell-proliferative diseases, arteriosclerosis and nerve tissue injuries, inhibition of ascites formation, and suppression of VEGF-induced edemas.
9. Compounds in accordance with Claims 1 through 5 with suitable formulation and support materials.
10. Use of the compounds of the general formula I in accordance with Claims 1 through 5 as KDR and FLT tyrosinekinase inhibitors.
11. Use of the compounds of the general formula I in accordance with Claims 1 through 5 in the form of a pharmaceutical preparation for enteral, parenteral and oral application.
12. Intermediates (4,4-(ethylene dioxy)cyclohexane carbaldehyde, tetrahydropyranyl-4-carbaldehyde, N-BOC-4-formylpiperidine, N-

REPLACEMENT PAGE (RULE 26)

benzylpiperidine-4-carbaldehyde, 2-(ethylene dioxy)cyclohexyl-methyl)-amino-bezoic acid methyl ester, 6-fluorine-2-(tetrahydropyrane-4-yl)-methyl-amino bezoic acid methyl ester, 2-(tetrahydropyrane-4-yl)-methyl-amino-bezoic acid methyl ester, N-benzylpiperidine-4-carboxylic acid methyl ester, 2-cyclohexyl methylamino icotine acid ethyl ester and N-cyclohexyl methylisato acid anhydride for the production of the compounds of the general formula I.

13. Compounds in accordance with Claim 12, for the production of a medicament for the treatment of tumors, psoriasis, arthritis, like rheumatoid arthritis, hematoangioma, angiofibroma, diseases of the eye, like diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, kidney diseases, like glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombic microangiopathic syndrome, transplant rejection and glomerulopathy, fibrotic diseases, like liver cirrhosis, mesangial cell-proliferative diseases, arteriosclerosis and nerve tissue injuries, inhibition of ascites formation, and suppression of VEGF-induced edemas.

